

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR05/000045

International filing date: 07 January 2005 (07.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2004-0001207
Filing date: 08 January 2004 (08.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

**This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.**

출 원 번 호 : 특허출원 2004년 제 0001207 호
Application Number 10-2004-0001207

출 원 년 월 일 : 2004년 01월 08일
Date of Application JAN 08, 2004

출 원 인 : 황재관 외 1명
Applicant(s) HWANG, JAE KWAN, et al.

2005 년 1 월 24 일

특 허 청
COMMISSIONER



	【서지사항】
【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2004.01.08
【발명의 명칭】	리그난 유도체를 유효성분으로 함유하는 여드름 치료 또는 예방용 조성물
【발명의 영문명칭】	Composition Containing Lignan Derivatives for Preventing or Treating of Acne
【출원인】	
【성명】	황재관
【출원인코드】	4-1999-030822-9
【출원인】	
【명칭】	(주)뉴트리산업
【출원인코드】	1-2004-000598-9
【대리인】	
【성명】	김석현
【대리인코드】	9-1998-000634-1
【모괄위임등록번호】	2004-001273-4
【모괄위임등록번호】	2004-001270-2
【발명지】	
【성명】	황재관
【출원인코드】	4-1999-030822-9
【발명사】	
【성명의 국문표기】	정재윤
【성명의 영문표기】	CHUNG, JAE-YOUN
【주민등록번호】	720623-1069226
【우편번호】	137-776
【주소】	서울시 서초구 서초4동 진흥이파트 3동 1006호
【국적】	KR
【발명지】	
【성명의 국문표기】	정희철
【성명의 영문표기】	CHUNG, Hee-Chul
【주민등록번호】	680905-1067216

【우편번호】 411-703
 【주소】 경기도 고양시 일산구 대화동 성지마을 풍림아파트 302동 1502호
 【국적】 KR
 【발명자】
 【성명의 국문표기】 박경민
 【성명의 영문표기】 PARK, Kyung-Min
 【주민등록번호】 740919-1807615
 【우편번호】 464-805
 【주소】 경기도 광주시 삼동 167-8 적은궁선 101호
 【국적】 KR
 【심사청구】 청구
 【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인
 김석현 (인)
 【수수료】
 【기본출원료】 36 면 38,000 원
 【가산출원료】 0 면 0 원
 【우선권주장료】 0 건 0 원
 【심사청구료】 6 항 301,000 원
 【합계】 339,000 원
 【감면사유】 소기업 (70%감면)
 【감면후 수수료】 101,700 원
 【첨부서류】 1. 소기업임을 증명하는 서류[사업자등록증, 원천징수이행상황신고서] _1봉

【요약서】

【요약】

본 발명은 하기 일반식 1로 표시되는 리그난 유도체의 신규한 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 일반식 1로 표시되는 리그난 유도체를 유효성분으로 함유하는 항균제, 여드름 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 여드름 피부용 화장료 조성물 및 여드름 치료 또는 예방용 경구제에 관한 것이다. 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난 유도체는 프로피오니박테리움 아크네스(*Propionibacterium acnes*), 스태필로코커스 에피더미스(*Staphylococcus epidermis*), 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 등 여드름 유발균의 생육을 저해하는 항균활성이 뛰어나고, 열안정성이 뛰어나므로, 프로피오니박테리움 아크네스, 스태필로코커스 에피더미스, 스태필로코커스 아우레우스 등 여드름 유발균에 대한 항균제, 여드름 치료 또는 예방용 약제, 여드름 피부용 세정제 또는 화장료에 유효하게 사용될 수 있다.

【대표도】

도 6

【색인어】

리그난 유도체, 메이스리그난 화합물, 여드름, 경구제

【명세서】

【발명의 명칭】

리그난 유도체를 유효성분으로 함유하는 여드름 치료 또는 예방용 조성물

Composition Containing Lignan Derivatives for Preventing or Treating of Acne

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 분리 정제된 메이스리그난의 ^{13}C -NMR 스펙트럼이고,

도 2은 본 발명의 분리 정제된 메이스리그난의 ^1H -NMR 스펙트럼이고,

도 3은 본 발명의 분리 정제된 메이스리그난의 ^1H - ^1H COSY 스펙트럼이고,

도 4는 본 발명의 분리 정제된 메이스리그난의 ^1H - ^{13}C HMBC 스펙트럼이고,

도 5은 본 발명의 분리 정제된 메이스리그난의 EI-Mass 스펙트럼이고,

도 6은 본 발명의 분리 정제된 메이스리그난의 프로피오니박테리움 아크네스에 대한 항균활성을 생균수측정법에 의하여 측정한 결과를 나타낸 그래프이고 (◆는 대조구인 디메틸설폭사이드, ■는 0.002% 농도의 시료, ▲는 0.001% 농도의 시료, ●는 0.0005% 농도의 메이스리그난 시료를 나타낸다).

도 7은 본 발명의 육두구 조추출물의 프로피오니박테리움 아크네스에 대한 항균활성을 생균수측정법에 의하여 측정한 결과를 나타낸 그래프이다 (◆는 대조구인 디메틸설폭사이드, ■는 0.02% 농도의 시료, ▲는 0.01% 농도의 시료, ●는 0.005% 농도의 육두구 조추출물 시료를 나타낸다).

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- 8> 본 발명은 하기 일반식 1로 표시되는 리그난 유도체의 신규한 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 일반식 1로 표시되는 리그난 유도체를 유효성분으로 함유하는 항균제, 여드름 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 여드름 피부용 화장료 조성물 및 여드름 치료 또는 예방용 경구제에 관한 것이다.
- 9> 여드름은 모피지선의 염증성 질환에 기인하며, 사춘기와 젊은 연령층의 얼굴피부 모낭에 염증을 일으키는 매우 흔한 피부질환이다. 그러나 요즈음은 공기오염, 성호르몬 불균형, 약물남용, 스트레스, 내장질환 등으로 인해 여드름이 나는 연령층이 넓어지고 있다. 사춘기가 되면 남녀 모두 남성호르몬 분비가 왕성해져서 모낭 옆에 붙어있는 피지선을 자극하게 되고 그 결과 피지선이 커져 많은 피지가 분비된다. 이와 동시에 턱구멍 즉 모공 입구의 각질층이 두꺼워지고 접착력이 높아져 모공이 좁아져거나 막히게 된다. 그 결과 모낭 내에 피지가 쌓이고 모낭 내에 살고 있는 세균이 번식하여 염증으로 발전하게 된다.
- 10> 여드름과 염증을 일으키는 미생물은 프로피오니박테리움 아크네스와 황색포도상구균인 스타필로코커스 아우레우스와 스타필로코커스 에피더미스 등이 있다 (Ramen A. et al., *Lett. Appl. Microbiol.*, 21: 242-245, 1995). 이들은 정상적인 피부 내에도

존재하며, 특히 프로피오니박테리움 아크네스가 여드름을 일으키는 주원인균이다.

상기 미생물이 먼저 모낭관을 통하여 모낭 속으로 침입하여 모낭 깊숙이 서식하면서 피지를 분해하여 유리지방산(free fatty acid)을 생성하고, 여기에 포도상구균이 2차 감염 되면 붉게 부어오르고 고름이 생기게 된다.

<11> 지금까지는 이러한 여드름과 모피지선의 염증성 피부질환을 일으키는 원인균을 억제 하기 위해서 벤조일 퍼옥사이드(benzoyl peroxide), 살리실산(salicylic acid), 염화 벤잘코늄(benzalkonium chloride), 페놀(phenol), 테트라싸이클린 또는 에리스로마이신(erythromycin) 등의 항생제를 이용하는 방법 등이 사용되고 있다. 그러나 테트라싸이클린 등의 항생물질 이용 방법은 피부치료에는 효과적이지만 프로피오니박테리움에 내성을 가지는 균주의 출현, 광과민 작용 등의 부작용을 유발할 가능성이 높은 것으로 알려져 있다(Gollnick, H. et al., *Dermatology*, 196: 119-125, 1998). 또한 케라틴의 제거를 주 효능으로 하는 살리실산 세제는 화농성 피부염에 사용이 불가능하며 피부발적 및 홍반을 일으킬 수 있고, 화농균을 억제하는 벤조일 퍼옥사이드 제제는 알레르기성 피부염 및 홍반이 발생할 수 있는 등 부작용이 많이 보고 되어 있으며, 효능 면에서도 여드름을 완치시키지 못하는 것으로 알려져 있다.

<12> 또한, 최근에는 차나무 오일(tee tree oil), 로얄 젤리 추출물(royal jelly extract), 인삼추출물(ginseng extract) 등 천연물을 이용하여 여드름을 치료하고 있으나 상기 천연물은 대부분 단일물질이 아니어서 피부외용제나 화장품으로 제형화할 때 첨가되는 다른 물질로 인하여 항균 활성이 급격히 저하될 수 있으며, 또한 항균활성 스펙트럼이 넓지 못하여 여드름을 유발하는 포도상구균에는 효과적으로 항균작용을 나타내지 못하는 문제점이 있었다. 특히, 천연물 유래 항균 물질은 가열시 유효

성분의 상당부분이 증발에 의해 소실되거나 열 안정성이 약하여 항균활성이 급격히 떨어지는 경향이 있어 제형화하기 어려운 문제가 있다(Higeki, S. et al., ., 23: 310-314, 1996).

<13> 리그난 유도체는 n-페닐 프로판이 n-프로필 결사슬의 β 자리에서 결합한 천연물을 총칭한 것으로서, 그 약학적 효능에 관하여 혈당강하 효능(대한민국 공개공보 2003-0064919), 소염효능(대한민국 공개공보 2003 - 0035124) 등이 개시된 바 있으나, 여드름 유발균에 대한 항균활성에 관하여는 개시된 바 없다. 본 발명자는 상기 여드름 유발균에 강력한 항균활성을 가지는 천연물 유래 화합물을 찾고자 장기간 탐색한 결과, 육두구로부터 분리된 리그난 유도체가 여드름 유발균에 탁월한 항균활성 및 열 안정성을 보이는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

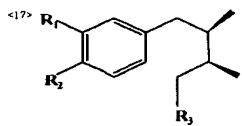
【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<14> 본 발명은 여드름 유발균에 뛰어난 항균활성을 나타내는 일반식 1로 표시되는 리그난 유도체를 제공하고, 상기 화합물을 함유하는 항균제, 여드름 치료 또는 예방용 약학적 조성물, 여드름 피부용 화장료 조성물 및 여드름 치료 또는 예방용 경구제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

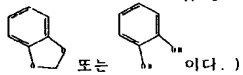
【발명의 구성 및 작용】

<15> 상기의 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명은 프로피오니박테리움 아크네스, 스타펠로코커스 에피데미스, 스타펠로코커스 아우레우스 등 여드름 유발균에 항균활성을 나타내는 하기 일반식 1로 표시되는 리그난(lignan: 2,3-dibenzylbutane)유도체 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항균제를 제공한다.

<16> [일반식 1]



<18> (상기 일반식 1에서, R₁, R₂는 C₁-5의 알콕시 또는 히드록시 그룹이고, R₃는



<19> 또한, 본 발명은 상기 일반식 1로 표시되는 리그난(lignan) 유도체를 유효성분으로 함유하는 여드름 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.

<20> 또한, 본 발명은 상기 일반식 1로 표시되는 리그난(lignan) 유도체를 유효성분으로 함유하는 여드름 피부용 화장료 조성물을 제공한다.

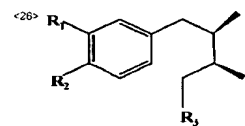
<21> 또한, 본 발명은 상기 일반식 1로 표시되는 리그난(lignan) 유도체를 유효성분으로 함유하는 어드름 치료 또는 예방용 경구제를 제공한다.



<22> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

<23> 본 발명은 일반식 1로 표시되는 리그난 화합물의 신규한 용도를 제공하는 데 그 특징이 있다.

<24> 본 발명에 따른 리그난 화합물은 하기 일반식 1로 표시된다.

<25> [일반식 1]

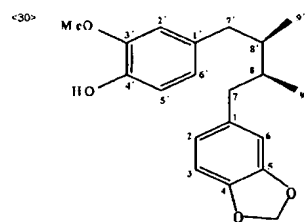


<27> (R₁, R₂는 C₁-5의 알콕시 또는 히드록시 그룹이고, R₃는  또는  이다)

<28> 본 발명에 따른 바람직한 화합물인 메이스리그난 화합물 (BR,

R¹S)-7-(3,4-methylenedioxyphenyl)-7'-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-8,8'-diethylb
utene)은 하기 화학식 1로 표시될 수 있다.

<29> [화학식 1]



<31> 본 발명에 따른 화합물은 염, 바람직하게는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사
용될 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산 (free acid)에 의하여
형성된 산 부가염이 바람직하다. 상기 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수
있다. 상기 유기산은 이에 제한되는 것은 아니나, 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 말
레인산, 푸마르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플로오로아세트산, 벤조산, 글
루콘산, 메타술폰산, 글리콜산, 숙신산, 4-클루엔술폰산, 글루탐산 및 아스파르트산
을 포함한다. 또한 상기 무기산은 이에 제한되는 것은 아니나, 염산, 브롬산, 황산
및 인산을 포함한다.

<32> 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난 유도제는 종래의 물질을 추출하고 분리하는 방법을 이용하여 육두구 등 식물 또는 식품의 일부로부터 수득될 수 있다. 줄기, 뿌리 또는 잎은 목적하는 추출물을 획득하기 위하여 적절히 탈수하여 침연(macerated)하거나 단지 탈수하고, 목적하는 추출물은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 알려진 정제 방법을 이용하여 정제된다. 또한, 식물 유래 일반식 1로 표시되는 리그난 유도제에 상응하는 합성 화합물 또는 이들의 유도제는 일반적으로 구매 가능한 물질이거나, 공지의 합성 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 구체적으로는 육두구 (*Myristica fragrans*) 등의 생약 자원으로부터 추출될 수 있으며, 통상적인 화학 합성법에 의하여 합성하여 제조될 수 있다.

<33> 또한 본 발명의 바람직한 화합물로서 화학식 1로 표시되는 메이스리그난 화합물은 육두구의 유기용매 추출물이나 육두구를 압착하여 얻은 오일로부터 분리 정제할 수 있다.

<34> 육두구는 육두구과(Myristicaceae family)에 속한 육두구수(*Myristica fragrans* Houtt)의 열매 부위로서, 너트맥(nutmeg) 또는 메이스(mace)로 잘 알려져 있다. 육두구에는 정유 성분이 8-15% 정도 함유되어 있고, 정유성분으로는 알파피넨(α -pinene), 캄펜(camphene), 테르펜 알콜(terpene alcohol), 유게놀(eugenol), 미리스틴산(myristic acid) 등이 있다(Sonavane, G.S. 등, *Pharmacol. Biochem. Be.*, 71: 247-252, 2002). 육두구에서 분리된 대표적 단일물질은 미리스틴(myricitin), 엘리미신(elimicin), 디하이드로우 구아이레딤산(dihydroguaiaretic acid) 등이며, 상기 성분들은 항암 및 항염증효과를 나타내는 것으로 보고 된 바 있다(Ozaki, Y. et al., *Jpn. J. Pharmacol.*, 49: 155-163, 1989). 본 발명의 메이스리그난 화합물은 육

두구의 유기용매 추출물이나 육두구를 압착하여 얻은 오일로부터 분리 정제할 수 있다.

<35> 추출 용매로는 정제수 (water), 메탄올 (methanol), 에탄올 (ethanol), 프로판올 (propanol), 이소프로판올 (isopropanol), 부탄올 (butanol), 아세톤 (acetone), 에테르 (ether), 벤젠 (benzene), 클로로포름 (chloroform), 에틸아세테이트 (ethyl acetate), 메틸렌클로라이드 (methylene chloride), 헥산 (hexane), 시클로헥산 (cyclohexane), 석유에테르 (petroleum ether) 등의 각종 용매를 단독으로 혹은 혼합하여 사용할 수 있다. 육두구의 추출물로부터 메이스리그난 화합물의 분리 및 정제는 실리카겔 (silica gel)이나 활성 알루미늄 (alumina) 등의 각종 흡성수지를 충전한 컬럼 크로마토그래피 (column chromatography) 및 고속액체크로마토그래피 (HPLC) 등을 단독으로 혹은 병행하여 사용할 수 있다. 그러나, 유효성분의 추출 및 분리정제 방법은 반드시 상기한 방법에 한정되는 것은 아니다.

<36> 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난 유도체는 프로피오니박테리움 아크네스 등 여드름 유발균에 관하여 탁월한 항균활성을 나타내며, 열안정성이 뛰어나 열을 가하여도 그 항균활성이 유지된다.

<37> 화학식 1로 표시되는 메이스리그난 화합물은 프로피오니박테리움 아크네스에 대한 최소저지농도가 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 로서 여드름치료제로 많이 사용되는 벤조일 퍼옥사이드 최소저지농도인 $500\sim1000 \mu\text{g}/\text{mL}$ (Decker, LC, et al.,

Antimicro. Agents. Chemother., 33 (3): 326-330, 1989) 보다 훨씬 낮고, 염화벤잘코
늄의 최소저지농도인 200-300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Gloor, M. et al., *Arch. Dermatol. Res.*,
265 (2): 207-212, 1979) 나 치나무의 오일 성분인 terpinen-4-ol의 최소저지농도인
300-500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Raman, A. et al., *Lett. Appl. Microbiol.*, 21 (4): 242-245, 1995) 보
다 약 3-15배 낮아 우수한 항균활성을 보인다. 또한, 프로피오니박테리움 아크네스
에 대한 최소저지농도가 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 육두구 조추출물에 비해서도 약 30배 이상 항균
활성이 우수하다 (하기 비교예 1 참조).

<38> 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난 유도체 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염
을 유효성분으로 한 항균제 및 여드름 치료 또는 예방용 약학적 조성물은 임상 투여
시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수
있다.

<39> 일반적인 의약품의 형태로 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합
제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경
구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이
러한 고형 제제는 상기 리그난 유도체에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면,
전분, 탄산칼슘, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순
한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여
를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용
되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제,
감미제, 방항제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된

수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 연고제, 크림제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

<40> 또한, 본 발명의 항균제 및 여드름 치료 또는 예방용 약학적 조성물은 비경구로 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사 수입방식에 의한다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위해서는 상기 일반식 1의 리그난 화합물을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제제화한다. 투약 단위는, 예를 들면 개별 투약량의 1, 2, 3 또는 4배로, 또는 1/2, 1/3 또는 1/4배를 함유할 수 있다. 개별 투약량은 바람직하기로는 유효 약물이 1회에 투여되는 양을 함유하며, 이는 통상 1일 투여량의 전부, 1/2, 1/3 또는 1/4배에 해당한다.

<41> 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난 화합물의 유효용량은 1회 복용량이 0.1 - 50 mg/kg이고, 바람직하기로는 1 - 10 mg/kg이며, 하루 1 - 3 회 투여될 수 있다. 특정 환자에 대한 투여용량 수준은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율, 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다.

<42> 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난 화합물을 마우스에 경구 투여시의 독성 실험을 수행한 결과, 경구 독성시험에 의한 50 % 치사량 (LD₅₀)은 2,000 mg/kg 이상인 것으로 나타났다.

<43> 특히, 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난 화합물을 포함하는 항균제 및 여드름 치료 또는 예방용 약학적 조성물은 피부 도포용 의약품 즉 연고, 크림의 형태로 제제화될 수 있으며, 제제를 총 중량에 대하여 0.001 - 10.0 중량%, 바람직하게는 0.001

- 5.0 중량%의 범위 내에서 세형에 따라 적절하게 배합될 수 있다. 0.001 중량% 미만으로 첨가하는 경우에는 항균활성이 낮아지고, 10.0 중량%를 초과하여 첨가하는 경우에는 첨가량만 많아질 뿐 항균활성에 있어서 큰 차이 없기 때문이다.

- <44> 본 발명은 상기 일반식 1로 표시되는 리그난(lignan) 유도체를 함유하는 여드름 피부용 화장료 조성물을 제공한다. 본 발명에 있어서 화장료는 비누 등의 세정제 및 크림, 화장수 등의 화장료를 포함한다.
- <45> 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난(lignan) 유도체를 함유하는 화장료 조성물은 비누, 액상, 크림 형태의 세안제 등 다양한 형태의 세정제로 제형화되어 사용될 수 있으나, 어떤 세형으로 제조하여 사용하는가 하는 것은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 극히 용이하게 결정될 수 있다.
- <46> 세안제 및 비누 등을 제조하는 경우에는 통상의 세안제 및 비누 베이스에 상기 조성물을 가하고 그밖에 여드름 치료효과를 향상시키기 위하여 살리실산(Salicylic acid), 알파하이드록시산(α -hydroxy acid), 베타하이드록시산(β -hydroxy acid) 또는 황(Sulfur) 등의 피부각질제거제(Keratolytic 또는 Exfoliating agents)를 첨가할 수 있고, 향료, 색소, 살균제, 산화방지제, 방부제, 보습제 등을 사용할 수 있으며, 물성 개선을 목적으로 점증제, 무기염류, 합성 고분자 물질 등을 사용할 수 있다.
- <47> 또한, 일반식 1로 표시되는 리그난(lignan) 유도체를 함유하는 화장료 조성물은 크림, 화장수, 젤, 수용성 리퀴드, 에센스, 수중유형 및 유중수형 등 다양한 형태로 제

형화되어 사용될 수 있으나, 어떤 제형으로 제조하여 사용하는가 하는 것은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 극히 용이하게 결정될 수 있다. 또한, 폼 클렌징, 로션, 에센스 등의 기초 화장품에 편리하게 첨가하여 여드름 피부용 화장료로서 사용될 수 있다.

<48> 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난 화합물은 세정제 또는 화장료 조성물 총 중량에 대하여 0.001 - 10.0 중량%, 바람직하게는 0.001 - 5.0 중량%의 범위 내에서 제형에 따라 적절하게 배합될 수 있다. 0.001 중량% 미만으로 첨가하는 경우에는 항균 활성이 낮아지고, 10.0 중량%를 초과하여 첨가하는 경우에는 첨가량만 많아질 뿐 항균활성에 있어서 큰 차이가 없기 때문이다.

<49> 이하 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 상세하게 설명한다. 그러나 다음의 실시예 및 실험예들은 본 발명을 예시하는 것으로 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

<50> 또한 하기 실시예 및 실험예들에서 특별히 부피%임을 명시하지 않은 %는 중량%를 나타낸다.

<51> <실시예 1> 리그난 화합물의 여드름 유발균에 대한 항균력 평가

<52> 1) 메이스리그난 화합물의 항균력 평가

<53> 1-1. 옥투코로부터 메이스리그난 화합물의 분리 및 검제

<54> 건조 분쇄한 육두구 100 g (건조중량)에 75 부피% 에탄올 400 mL을 가하여 상온에서 이를 동안 방치한 후, 그 용액을 왓만(Whatman) 여과지 제 2번을 이용하여 여과하였다. 상기 과정을 2회 반복한 후 에탄올 여과액을 진공농축하고 동결건조한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피법을 이용하여 헥산과 에틸아세테이트를 20:1의 비율로 혼합한 용매로 용출시켜고, 진공회전농축기로 용매를 완전히 제거하여 육두구의 조추출물을 제조하였다. 상기 육두구의 조추출물을 TLC 플레이트 상에서 헥산과 에틸아세테이트를 10:1로 혼합한 용매시스템을 사용하여 분리시키고 이를 TLC 플레이트 분석법에 의해 확인하였다. TLC 플레이트 분석법에 의해 확인된 추출물의 항균활성물질을 헥산과 에틸아세테이트를 10:1로 혼합한 용매시스템을 사용하여 용매가 전개된 거리와 항균활성물질이 전개된 거리의 비율을 0.2로 조절하고, 다시 메탄올과 물을 각각 8 : 2 (v/v)의 전개용매로 박층 크로마토그래피(TLC, RP-18 gel 60F₂₅₄, Merck)하여 R_f=0.2의 값을 가지며, 자외선(254, 365 nm, VL-6-LC, Viber Lourmat)에서 강한 흡수대를 갖는 단일물질을 분리하였다.

<55> 1-2. 메이시리그닌 화합물의 구조결정

<56> 실시예 1-1에서 분리된 단일물질의 구조결정을 위하여 ¹H-NMR 스펙트럼과 ¹³C-NMR 스펙트럼을 각각 600MHz 와 150MHz (용매: DMSO)에서 측정하여 각각 도 1과 도 2에 나타내었다. ¹³C-NMR 스펙트럼과 ¹H-NMR 스펙트럼의 결과를 토대로 ¹H-¹H의 상관관계와 ¹H-¹³C의 상관관계를 측정하기 위하여 ¹H-¹H COSY 스펙트럼과 ¹H-¹³C HMBC 스펙트럼

을 측정하여 그 결과를 도 3과 도 4에 나타내었다. ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMBC의 결과를 종합적으로 분석하여 표 1에 나타내었다.

<57> 【표 1】

Position	¹³ C-NMR	¹ H-NMR	¹ H- ¹ H COSY	¹ H- ¹³ C HMBC
1	135.4			
2	109.2	6.72 brs		C-7, C-6, C-4, C-3
3	147.3			
4	145.1			
5	107.9	6.79 d(7.8)	6.61	C-6, C-4, C-3, C-1
6	121.7	6.61 dd(7.8)	6.79	C-7, C-5, C-4, C-2, C-1
7	38.2	2.23 dd(13.2, 9.3) 2.66 dd(13.2, 4.8)	1.64, 2.66 1.64, 2.23	C-8, C-6, C-2, C-1 C-9, C-8, C-6, C-2, C-1
8	38.7	1.64 brs	0.75, 2.23, 2.66	C-7
9	16.0	0.75 d(6.3)	1.64	C-8, C-7
1'	132.4			
2'	112.9	6.66 brs		C-7', C-6', C-4', C-3'
3'	147.1			
4'	144.4			
5'	115.2	6.66 d(7.9)	6.53	C-6', C-4', C-3', C-1'
6'	121.0	6.53 d(7.9, 1.1)	6.66	C-7', C-5', C-4', C-2', C-1'
7'	38.0	2.17 dd(13.2, 9.3) 2.66 dd(13.2, 4.8)	1.64, 2.66 1.64, 2.17	C-8', C-6', C-2', C-1' C-9', C-8', C-6', C-2', C-1'
8'	38.7	1.64 brs	0.75, 2.17, 2.66	C-7'
9'	16.1	0.75 d(6.3)	1.64	C-8', C-7'
OMe	55.5	3.72(s)		
O-CH ₂ -O	100.6	5.95 d(4.8)		C-3, C-4

<58> 또한 상기 분리된 단일물질의 질량분석을 위해 측정한 EI/MS의 결과를 도 5에 나타내었다. 본 화합물은 EI/MS에서 (M)⁺가 m/z 328에서 관측되어 분자량이 328로 판명되었고, 분자식은 C₂₀H₂₄O₄이었다.

<59> 이상의 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMBC 및 EI/MS에 대한 결과와 기준에 발표된 연구보고(Woo, W.S. et al.,

Phytochemistry, 26: 1542-1543, 1987)를 비교 분석하여 동정한 결과, 실시예 1에서 분리된 단일 물질은 상기 화합식 1로 표시되는 메이스리그난 (macelignan) 화합물로 확인되었다.

<50> 1-3. 메이스리그난 화합물의 실험 설정

<51> 상기 실시예 1-1에서 제조된 메이스리그난 화합물을 디메틸설폭사이드에 용해시켜 0.002%, 0.001%, 0.0005% 농도의 시료로 제조하였다. 제조한 시료에 프로피오니박테리움 아크네스를 2×10^5 CFU/ml로 희석한 후, 각각의 시험관에 100 μ l를 첨가하고, 37℃에서 각각 2시간, 4시간, 8시간, 12시간, 16시간, 20시간, 24시간 동안 반응시킨 후, 각 시료를 순차적으로 10배씩 희석하여 유동 플레이트법 (pour plate method)을 실시하였고, 이를 37℃의 인큐베이터에서 배양하여 대표적인 여드름 유발균인 프로피오니박테리움 아크네스의 생균수를 측정하였다. 그 결과를 도 6의 그래프에 도시하였다.

<52> 도 6의 그래프에서 알 수 있는 바와 같이, 생균수 측정법에 의해 생균수를 측정한 결과 메이스리그난 화합물의 농도가 0.002% (20 μ g/ml)일 때는 2시간 내에, 0.001% (10 μ g/ml)일 때 8시간 내에 균이 거의 사멸하는 것으로 나타났다. 이 결과는 먹는 약의 경우 보통 8시간에 한번씩 약을 복용하고, 연고나 바르는 약의 경우 2-4시간 내외로 사용한다는 점을 감안 할 때 메이스리그난 화합물을 소재로 약이나 바르는 여드름 치료제로 사용 할 경우 대표적인 여드름 유발균인 프로피오니박테리움 아크네스에 대해 매우 효과적인 살균활성을 나타냄을 의미한다.

<53> 1-4. 메이스리그난 화합물의 최소저지농도(Minimum Inhibitory Concentration,

MIC) 측정

<64> 실시예 1에서 제조한 메이스리그난 화합물을 0.5% 메탄올에 용해시켜, 준비된 시험 관들에 혈액평판배지를 각각 1 μ l씩 넣고, 처음 시험관에만 메이스리그난 화합물을 2% 농도로 각각 1 μ l씩 넣은 다음, 순차적으로 2배씩 희석하였다. 이 희석액에 프로 피오너박테리움 아크네스 100 μ l를 2×10^5 CFU/ μ l가 되도록 각각의 시험관에 첨가하고, 37℃에서 24시간 이상 배양한 후 탁도를 나타내지 않는 최소저지농도를 측정하여 표 1에 나타내었다. 동일한 방법으로 스타필로코커스 아우레우스, 스타필로 코커스 에피더미스에 대한 최소저지농도를 측정하였으며, 그 결과를 표 2에 나타내었다.

<65> [표 2]

여드름 유발균에 대한 최소저지농도 측정 결과 (단위: μ g/ μ l)			
	프로피오너박테리움 아크네스	스타필로코커스 아우레우스	스타필로코커스 에피더미스
메이스리그난	2	125	64

<66> <실시예 3> 리그난 화합물의 열안정성

<87> 상기 실시예 1에서 제조된 메이스리그난 화합물을 디메틸설폭사이드에 용해시켜 0.1% 농도의 시료로 제조한 후, 각각 60℃, 70℃, 80℃, 90℃, 100℃ 및 121℃에서

30분 동안 각각 열처리한 후 펄탁산분석법으로 항균활성을 측정한 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

<68> 【표 3】

처리온도 (°C)	60	70	80	90	100	121
메이스리그닌용 가한 플레이트의 적지함의 직경 (mm)	17	16	17	17	18	17

<69> 상기 표 2의 결과에서 알 수 있는 바와 같이, 60°C에서 121°C까지 열처리를 한 후에도 항균활성의 감소가 거의 일어나지 않았다. 따라서 본 발명의 리그닌 화합물은 고온 처리과정에서도 안정하다는 것을 확인할 수 있었다.

<70> <비교예 1> 육두구 조추출물의 최소저지농도

<71> 상기 실시예 1의 메이스리그닌을 분리하는 과정에 제조된 육두구 조추출물에 대하여 상기 실험예 1에 개시한 방법으로 여드름균에 대한 실험 활성을 측정하여 도 7에 나타내었다. 또한 실험예 2에 개시한 방법으로 육두구 조추출물의 여드름 유발균에 관한 최소저지농도를 측정한 결과 프로피오니박테리움 이크네스, 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 에피더미스에 대한 최소저지농도는 각각 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 확인되었다.

<72> <제조예 1-4> 메이스리그닌 화합물 함유 화장수 제조

<73> 본 발명의 메이스리그난 화합물을 이용하여 하기의 조성을 지니는 화장수를 제조하였다. 실시예 1에서 분리한 메이스리그난 화합물을 1.0, 0.1, 0.01, 0.001%의 4가지 농도로 하여 각각 물 일점량에 녹인 다음 인산 수용액과 혼합하였다. 에탄올과 글리세린, 프로필렌글리콜을 섞어 앞에서 제조한 혼합물에 넣어 혼합하면서 향료, 보존료를 추가하고 정제수로 증량을 조정하고, 고르게 혼화시켰다.

	제조예 1	제조예 2	제조예 3	제조예 4
주요구성성분	메이스리그난 1.0%	메이스리그난 0.1%	메이스리그난 0.01%	메이스리그난 0.001%
	글리세린 2.0%	글리세린 2.0%	글리세린 2.0%	글리세린 2.0%
	프로필렌글리콜 2.0%	프로필렌글리콜 2.0%	프로필렌글리콜 2.0%	프로필렌글리콜 2.0%
	인산 칼륨 0.1%	인산 칼륨 0.1%	인산 칼륨 0.1%	인산 칼륨 0.1%
	인산2나트륨 0.05%	인산2나트륨 0.05%	인산2나트륨 0.05%	인산2나트륨 0.05%
	향료 0.02%	향료 0.02%	향료 0.02%	향료 0.02%
	에탄올 (96%) 50%	에탄올 (96%) 50%	에탄올 (96%) 50%	에탄올 (96%) 50%
	정제수 잔부	정제수 잔부	정제수 잔부	정제수 잔부
	보존료 0.1%	보존료 0.1%	보존료 0.1%	보존료 0.1%

<75> <실험예 1> 메이스리그난 화합물을 함유한 화장수 항균활성

<76> 제조예 1-4에서 제조된 메이스리그난을 함유한 화장수가 각각의 농도별로 4 배씩 함유된 테스트 튜브에 프로피오니박테리움 아크네스 등 여드름 유발균 함유액 1 배를 첨가하고 튜브를 흔들어 주면서 배양하고 24시간 후에 생균수를 측정하여 항균활성을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

<77>

[표 4]

여드름병원정간	시험액	평균수 (균수/㎖)	
		0시간	24시간
프로피오니박테리움 아크네스	제조예 1	3.0×10^5	<1
	제조예 2	3.0×10^5	<1
	제조예 3	3.0×10^5	<1
	제조예 4	3.0×10^5	1.2×10^2
	메이스리그난을 뎀 화장수	3.0×10^5	3.1×10^3
스테팔로코커스 아부 레우스	제조예 1	4.5×10^5	<1
	제조예 2	4.5×10^5	<1
	제조예 3	4.5×10^5	<1
	제조예 4	4.5×10^5	3.1×10^2
	메이스리그난을 뎀 화장수	4.5×10^5	4.7×10^3
스테팔로코커스 에피 더미스	제조예 1	6.8×10^5	<1
	제조예 2	6.8×10^5	<1
	제조예 3	6.8×10^5	<1
	제조예 4	6.8×10^5	3.5×10^2
	메이스리그난을 뎀 화장수	6.8×10^5	5.1×10^3

<78> 상기 표 3의 결과에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 악용화장수는 메이스리그난 화합물을 뎀 성분과 비교할 때 프로피오니박테리움 아크네스 등 여드름 유발균에 대한 항균활성이 매우 높았다.

<79> <제조예 5-8> 메이스리그난 화합물 함유 크림의 제조

<80> 본 발명의 메이스리그난 화합물을 이용하여 하기 조성을 지니는 크림을 제조하였다.
먼저 B로 표시된 물질들을 75-80℃에서 녹이고, C로 표시된 물질 중 세탈알코올과 보존료를 같은 온도에서 녹였다. C를 B에 유화시킨 다음 A로 표시된 메이스리그난 화

합물을 3.0, 0.1, 0.01, 0.001%의 농도로 각각 넣어 혼합한 후 마지막으로 향료를 넣고 정제수로 정량을 맞추어 제조하였다.

<91>

주요구성성분	제조예 5		제조예 6		제조예 7		제조예 8	
	A	메이스리그닌 3.0%	메이스리그닌 0.1%		메이스리그닌 0.01%		메이스리그닌 0.001%	
	B	글리세린 2.0%	글리세린 2.0%	글리세린 2.0%	글리세린 2.0%	글리세린 2.0%	글리세린 2.0%	
		프로판테글리콜 2.0%	프로판테글리콜 2.0%	프로판테글리콜 2.0%	프로판테글리콜 2.0%	프로판테글리콜 2.0%	프로판테글리콜 2.0%	
		염화 라우릴 설페이트 8.0%	염화 라우릴 설페이트 8.0%	염화 라우릴 설페이트 8.0%	염화 라우릴 설페이트 8.0%	염화 라우릴 설페이트 8.0%	염화 라우릴 설페이트 8.0%	
		스테아린 5.4%	스테아린 5.4%	스테아린 5.4%	스테아린 5.4%	스테아린 5.4%	스테아린 5.4%	
	C	미네랄 오일 4.5%	미네랄 오일 4.5%	미네랄 오일 4.5%	미네랄 오일 4.5%	미네랄 오일 4.5%	미네랄 오일 4.5%	
		향료 0.02%	향료 0.02%	향료 0.02%	향료 0.02%	향료 0.02%	향료 0.02%	
		세탈 알코올 6.5%	세탈 알코올 6.5%	세탈 알코올 6.5%	세탈 알코올 6.5%	세탈 알코올 6.5%	세탈 알코올 6.5%	
		정제수 잔부	정제수 잔부	정제수 잔부	정제수 잔부	정제수 잔부	정제수 잔부	
		보존료 0.1%	보존료 0.1%	보존료 0.1%	보존료 0.1%	보존료 0.1%	보존료 0.1%	

<92> <실험예 2> 메이스리그닌을 함유한 크림조성물의 향균활성

<93> 제조예 5-8에서 제조된 메이스리그닌 화합물을 함유한 크림이 각각의 농도별로 4 ml씩 함유된 테스트 튜브에 프로피오니박테리움 아크네스 등 여드름 유발균을 함유하는 액을 1 ml 첨가하고 튜브를 흔들어주면서 배양하고 24시간 후에 생존수를 측정하여 향균활성을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

<94>

【표 5】

여드름병원정검	시험액	평균수(균수/표)	
		0시간	24시간
프로피오니박테리움 아크네스	제조예 5	3.0×10 ⁵	<1
	제조예 6	3.0×10 ⁵	<1
	제조예 7	3.0×10 ⁵	<1
	제조예 8	3.0×10 ⁵	11.5×10 ²
	메이스리그난을 톨 크림	3.0×10 ⁵	3.3×10 ³
스테필로코커스 아우레우스	제조예 5	4.5×10 ⁵	<1
	제조예 6	4.5×10 ⁵	<1
	제조예 7	4.5×10 ⁵	<1
	제조예 8	4.5×10 ⁵	3.4×10 ²
	메이스리그난을 톨 크림	4.5×10 ⁵	4.1×10 ³
스테필로코커스 에피데르미스	제조예 5	6.8×10 ⁵	<1
	제조예 6	6.8×10 ⁵	<1
	제조예 7	6.8×10 ⁵	<1
	제조예 8	6.8×10 ⁵	4.3×10 ²
	메이스리그난을 톨 크림	6.8×10 ⁵	5.1×10 ³

<85> 상기 표 4의 결과에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예의 크림은 메이스리그난을 톨 성분과 비교할 때 프로피오니박테리움 아크네스 등 여드름 유발균에 대한 항균활성이 매우 높았다.

<86> <실시예 4> 임상실험

<87> 4-1. 경구 투여

<88> 실시예 1에서 제조한 메이스리그난을 사용하여 여드름 예방 및 치료에 대한 임상실험을 실시하였다. 실험대상자는 여드름으로 고생하는 10대 중반에서 30대 중반의 남

너 30명을 선정하여 600 mg 씩 하루 2회 4주간 투여한 후 그 결과를 표 6에 나타내었다. 연구 시작 전 병변의 개수에 비해 4주후 병변의 수는 현저하게 감소하였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다. (p-value <0.05)

<89> 【표 6】

경구 투여시 여드름 병변 개수 측정			
	연구시작전 평균 개수	연구 4주후 평균 개수	P-value
면포	15.92	7.94	0.0073
구진	14.47	5.69	0.013
농포	5.92	2.30	0.037
결절	0.74	0.24	0.0215

<90> 4-2. 피부 적용

<91> 제조에 5에서 제조한 메이스리그난 함유 크림을 사용하여 여드름 예방 및 치료에 대한 임상실험을 실시하였다. 실험대상자는 여드름으로 고생하는 10대 중반에서 30대 중반의 남녀 30명을 선정하여 적당량 하루 2회 4주간 피부 적용 후 그 결과를 표 7에 나타내었다. 연구 시작 전 병변의 개수에 비해 4주후 병변의 수는 현저하게 감소하였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다. (p-value <0.05)

<92> 【표 7】

피부 적용시 여드름 병변 개수 측정			
	연구시작전 평균 개수	연구 4주후 평균 개수	P-value
면포	19.74	5.21	0.0083
구진	16.40	6.17	0.0024
농포	6.24	2.37	0.0231
결절	0.73	0.26	0.034

【발명의 효과】

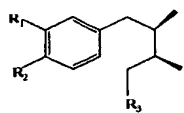
<33> 본 발명의 일반식 1로 표시되는 리그난 유도체는 프로피오니박테리움 아크네스 (*Propionibacterium acnes*), 스타필로코커스 에피더미스 (*Staphylococcus epidermis*), 스타필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) 등 여드름 유발균의 생육을 저해하는 항균활성이 뛰어나고, 열안정성이 뛰어나므로, 프로피오니박테리움 아크네스, 스타필로코커스 에피더미스, 스타필로코커스 아우레우스 등 여드름 유발균에 대한 항균제, 여드름 치료 또는 예방용 약제, 여드름 피부용 세정제 또는 화장료에 유효하게 사용될 수 있다.



【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 일반식 1로 표시되는 리그난(lignan) 유도체 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 프로피오니박테리움 이크네스균, 스테필로코커스 에피더미스균, 스테필로코커스 아우레우스균에 대해 항균활성을 갖는 항균제.

【일반식 1】

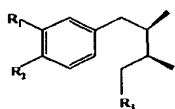


(R₁, R₂는 C₁-5의 알콕시 또는 히드록시 그룹이고, R₃는  또는  이다.)

【청구항 2】

하기 일반식 1로 표시되는 리그난(lignan) 유도체 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 여드름 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

【일반식 1】



(R₁, R₂ 는 C₁₋₅ 의 알콕시 또는 히드록시 그룹이고, R₃ 는 이다.)



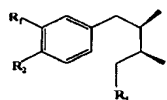
[청구항 3]

제 2항에 있어서, 상기 조성물이 경구 투여용임을 특징으로 하는 조성물.

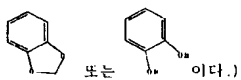
[청구항 4]

하기 일반식 1로 표시되는 리그넌(lignan) 유도체를 유효성분으로 함유하는 여드름 피부용 화장료 조성물.

[일반식 1]



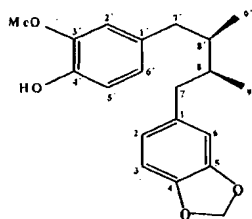
(R₁, R₂ 는 C₁₋₅ 의 알콕시 또는 히드록시 그룹이고, R₃ 는



[청구항 5]

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리그난 화합물이 하기 화학식 1로 표시되는 메이스리그난 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

[화학식 1]

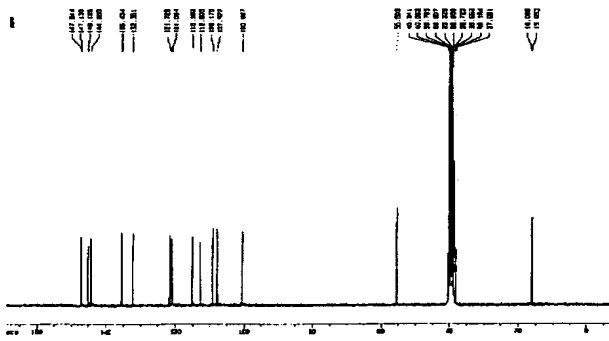


[청구항 6]

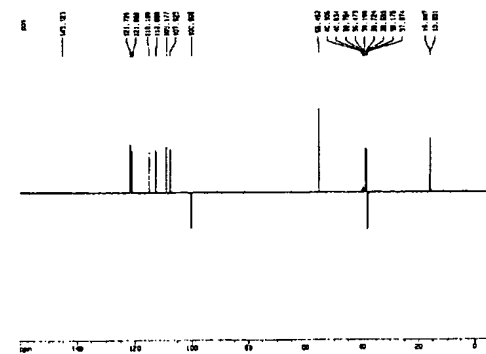
제 5항에 있어서, 상기 메이스리그난 화합물이 육두구에서 추출된 것을 특징으로 하는 조성물.

【도면】

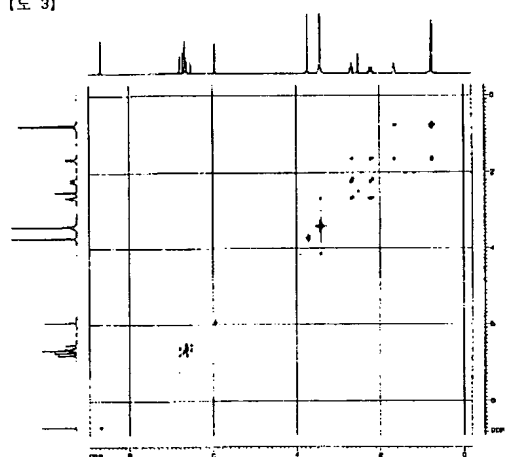
【도 1】



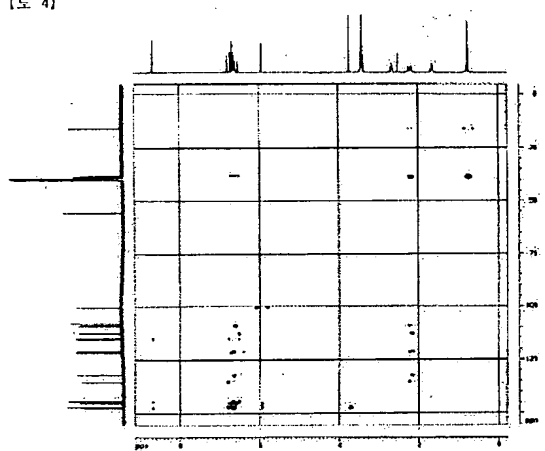
【도 2】



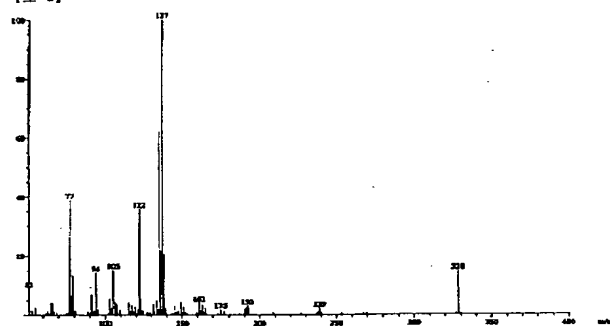
[도 3]



[도 4]



[도 5]



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

KIM, Seog-Hyun
9th Floor, Daekyung Building
120, 2-ka, Taepyung-ro
Chung-ku
Seoul 100-724
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year) 02 June 2005 (02.06.2005)	
Applicant's or agent's file reference OP04-1091	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/KR05/000045	International filing date (day/month/year) 07 January 2005 (07.01.2005)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 08 January 2004 (08.01.2004)
Applicant NEWTREE INDUSTRY CO., LTD. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, **on the date of mailing of this Form**, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
08 January 2004 (08.01.2004)	10-2004-0001207	KR	21 April 2005 (21.04.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Authorized officer

Ramakrishnan Sudha

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Telephone No. +41 22 338 8517